

Aus dem Pathologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

Postnatale Differenzierung der Colonschleimhaut der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Ulrike Bannert
aus Berlin

Mainz 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0063

Aus dem Pathologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

Postnatale Differenzierung der Colonschleimhaut der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Ulrike Bannert

aus Berlin

Mainz 1973



Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

Referent:

Professor Dr. A. Schäfer

Korreferent:

Professor Dr. H. Bredt

Themenübersicht

Themen

1. Die Bedeutung der Elternschaft für das Kind
2. Die Bedeutung der Elternschaft für die Gesellschaft

Themen **Meiner lieben Mutter**

1. Die Bedeutung der Elternschaft für das Kind
2. Die Bedeutung der Elternschaft für die Gesellschaft
3. Die Bedeutung der Elternschaft für die Kultur

Themen **Meiner lieben Mutter**

1. Die Bedeutung der Elternschaft für das Kind
2. Die Bedeutung der Elternschaft für die Gesellschaft
3. Die Bedeutung der Elternschaft für die Kultur

Themen

Themen

Themen

Themen

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG

1. Bisherige Untersuchungen der Morphologie der Darmschleimhaut	1
2. Material und Methode	2

EIGENE BEFUNDE

I. Morphologie des Colonepithels bis zum 15. Tag	
1. Lichtmikroskopisches Bild	3
2. Elektronenmikroskopische Befunde	6
II. Morphologie vom 15. Tag an	
1. Übergangsperiode vom 15.-19. Tag	31
2. Abschluss der Entwicklung	33

DISKUSSION	39
------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	46
-----------------	----

LITERATUR	48
-----------	----

LEBENS LAUF	
-------------	--

EINLEITUNG

In bisherigen Untersuchungen zur postnatalen Differenzierung der Darmschleimhaut wurde vor allem die postnatale Wandlung des Enzymverteilungsmusters in verschiedenen Darmabschnitten aufgezeigt (27, 35, 41). Dabei fiel auf, dass bei neugeborenen Tieren in den ersten Tagen nach der Geburt im Coecum und im proximalen Colon ascendens die Reaktion auf alkalische und saure Phosphatase in den Oberflächenepithelien positiv ist (43), während sich bei erwachsenen Tieren im gesamten Colon keine Aktivität dieser beiden Hydrolasen nachweisen lässt. Ähnlich wie das proximale Colon verhält sich auch das distale Ileum, und vergleichende histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass die starke Aktivität der sauren und alkalischen Phosphatase an eine besondere Zellform gebunden ist, die bei der Ratte nur in der Neugeborenenperiode im Ileum nachweisbar ist (35, 43). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur postnatalen Differenzierung der Colonschleimhaut liegen nicht vor. In dieser Arbeit werden daher die elektronenmikroskopischen Befunde an der Schleimhaut des proximalen Colons neugeborener und erwachsener Ratten gegenübergestellt und die Besonderheiten in der Ultrastruktur der Schleimhaut der Neugeborenenperiode aufgezeigt.

2. Material und Methode:

Die Untersuchungen wurden am Coecum und Colon ascendens von Ratten im Alter von 4, 5, 10, 12, 15, 17, 19, 25 und 33 Tagen durchgeführt.

Entnahme der entsprechenden Darmabschnitte in Äthernarkose.

Das Material wurde nach sofortiger Zerkleinerung in schmale Ringe in Cacodylat-gepuffertem sechsprozentigem Glutaraldehyd vom pH 7,3 zwei Stunden lang fixiert und nach Spülung in Saccharose-Pufferlösung mit einprozentiger OsO_4 nachfixiert. Nach einer weiteren längeren Spülung in Saccharose-Pufferlösung erfolgte die Einbettung in Durcupan. Anfertigung der Dünnschnitte auf Reichert Om U2 und

Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat nach VENABLE und COGGESHALL (1965). Siemens Elmiskop I.

EIGENE BEFUNDE

I. Morphologie des Colonepithels bis zum 15. Tag =====

1. Lichtmikroskopisches Bild:

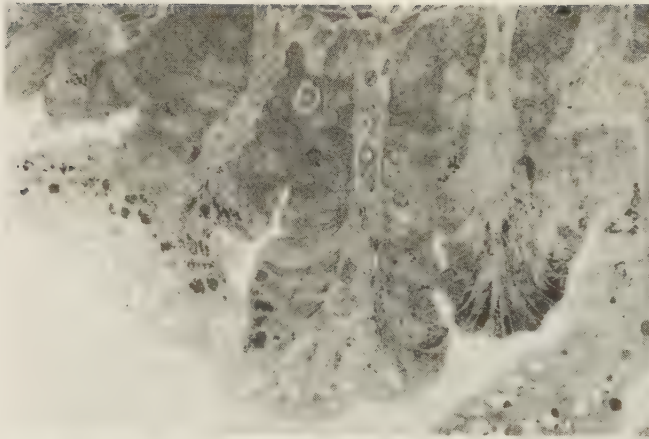
Das lichtmikroskopische Bild zeigt unterschiedliche Zellen im Epithel von Coecum und Colon (Abb. 1a). Einmal fallen Zellen mit einer grossen supranukleären Vakuole auf. Oberhalb der Vakuole lassen zahlreiche kleinere und grössere Vesikel die Zelle schaumig erscheinen (Abb. 1b).

Ein anderer Zelltyp schliesst intensiv angefärbte, unregelmässig begrenzte Bezirke hauptsächlich oberhalb, aber auch seitlich und unterhalb des Kernes ein. Die kleineren Vesikel im oberen Zellanteil fehlen (Abb. 1a).

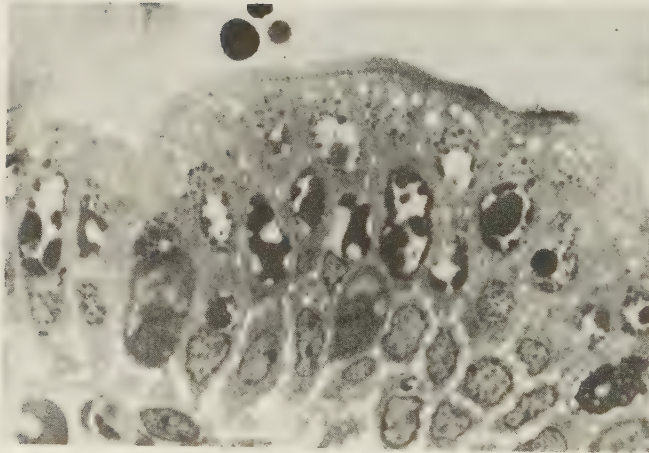
Die Zellen mit der grossen Vakuole nehmen zum apikalen Teil der Schleimhautfalten hin zu. An der Basis findet sich vorwiegend der zweite Zelltyp (Abb. 1a).

Die vakuolisierten Oberflächenepithelien sind vor allem in der Coecumschleimhaut vorhanden und verlieren sich zu Beginn des Colon ascendens allmählich. In tieferen Colonabschnitten sind sie nicht nachweisbar.

Ausser diesen beiden Zellarten sind noch Becherzellen an den runden, stark angefärbten Bezirken erkennbar.



a



b

Abb. 1: Semidünnschnitt der Schleimhaut im proximalen Colon ascendens einer 10 Tage alten Ratte mit Gruppen vakuolisierter Zellen in Übersichtsvergrößerung (a) und bei stärkerer Vergrößerung (b).

a) Vergr. 90 x
b) Vergr. 1400 x



Abb. 2: Längsschnitt durch eine Faltenspitze (10. Tag). Fortschreitende Differenzierung von Endozytosekomplex (EK) und Riesenvakuole (V). Weitgestellte Interstitien (Iz) enthalten Vakuolen, ebenfalls die zentrale Kapillare (K, ▲).

Arch.-Nr. 686/71; EM-Vergr. 1400 x ; Abb. 3500 x

2. Elektronenmikroskopische Befunde:

a) Vakuolisierte Zelle:

Die vakuolisierten Zellen tragen einen dichten Besatz langer, schmaler, regelmässiger Mikrovilli, deren zentrale Filamentenbündel oft weit in das Zytoplasma hinab reichen (Abb. 7a).

Ein terminal web ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar.

Unterhalb der Mikrovilli schliesst sich ein schmaler organellenfreier Saum an (Abb. 4, 7a und b).

Das bunte Erscheinungsbild der vakuolisierten Zelle wird von dem auf den Randsaum folgenden Bezirk geprägt. Hier findet sich ein stark ausgebildeter Endozytosekomplex (Abb. 3) aus zahlreichen pinozytotischen Invaginationen der Oberflächenmembran und Vesikeln ($11/\mu$) sowie einem verzweigten Tubulisystem (Abb. 4, 7a und b). Mit der Entfernung vom Rand treten zunehmend grössere Vakuolen auf ($1 - 2/\mu$). Ihren Membraninnenseiten sind knopfartige Plaques aufgesetzt, Verdichtungen, die angehäuften Enzymen entsprechen (20). Diese Vakuolen enthalten oft dichteres, gekörntes Material, Membranenreste u.ä. (Abb. 4).

Das obere Drittel, mitunter bis zur Hälfte der Zelle wird von einer grossen, bereits im lichtmikroskopischen Bild auffallenden ovalen Vakuole von ca. $20/\mu$ Länge und $10/\mu$ Breite eingenommen (Abb. 2-4, 7a). Ausser einem hellen, feingranulierten Material, das am Rand und von der Mitte ausgehend opak wird, enthält sie öfter Membranbruchstücke und kleinere Vesikel (Abb. 3).

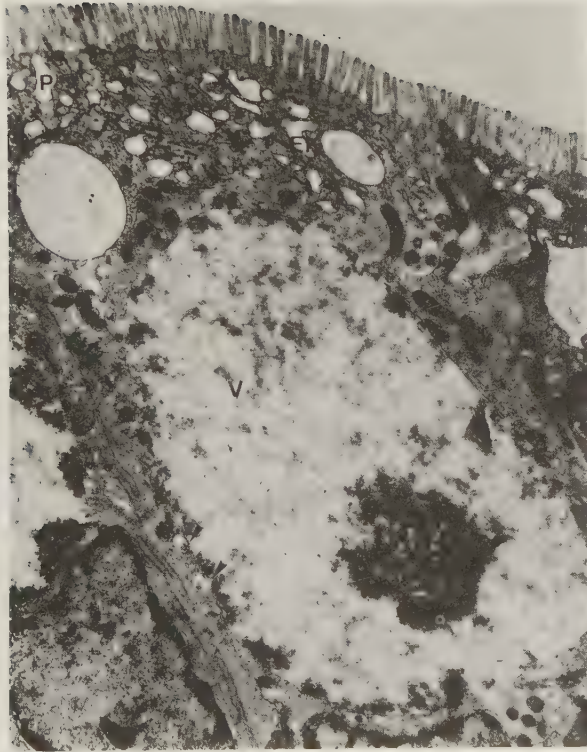


Abb. 3: Apikaler Zellabschnitt einer vakuolisierten Zelle mit Endozytosekomplex (EK) und supranukleärer Riesenvakuole (V). Pinocytotische Invaginationen (P), Tubuli (T), Riesenvakuole mit verschmelzenden Vesikeln (➤).

Arch.-Nr. 538/71; EM-Vergr. 5000 x; Abb. 10000 x

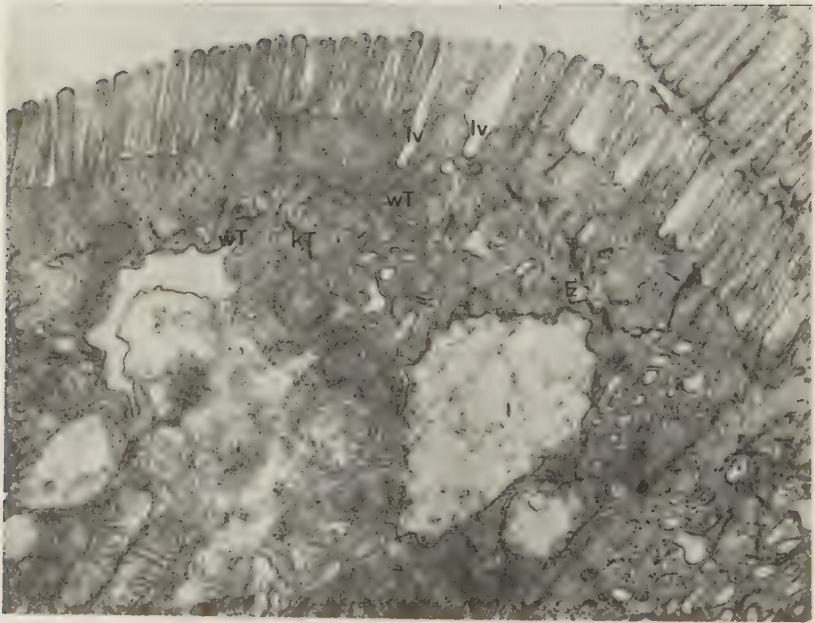


Abb. 4: Apikaler Endozytosekomplex. Apikale Invaginationen des intermikrovillären Raumes (lv), kollabierte (kt) und erweiterte (wt) Tubuli. Vesikelartige Erweiterungen (E) im Verlauf kollabierter Tubuli mit Verbindung zur Oberfläche (→).

Arch.-Nr. 1041/71; EM-Vergr. 8000 x; Abb. 24000 x

Dicht unterhalb der Vakuole liegt der Zellkern. In einer Ebene um den unteren Pol (Abb. 5 b) der Vakuole sind kreisförmig die Bestandteile des Golgi-Apparates (Dictyosomen) angeordnet. So kommt eine enge räumliche Verbindung zwischen Golgi-Apparat, Vakuole und Interstitium zustande (Abb. 5b, 6). Über die ganze Zelle verteilen sich Mitochondrien (Abb. 2). Sie sind schmal, je nach Schnittebene rund oder lang gestreckt, mit dunkler Mitochondrienmatrix (Abb. 3, 5, 6). Ihr kurzer Durchmesser beträgt im Durchschnitt etwa $0,4 \mu$. Doch kommen in einem Teil der Zellen auch helle, unregelmässig aufgetriebene Mitochondrien mit heller Matrix vor (Abb. 4, 7b).

Im Cytoplasma verstreut finden sich diffus oder in kleinen Anhäufungen Granula (Abb. 3, 4, 7b), wie sie für die im folgenden beschriebenen granulahaltigen Zellen charakteristisch sind. Sie sind von gleicher Elektrodichte wie die Ribosomen, aber grösser als diese (ca. $17 - 25 \mu$ im Durchmesser).

Dichtes Ergastoplasma und zahlreiche Ribosomen prägen das Bild des basalen Zellabschnitts.

b) Granulahaltige Zelle:

Zur Basis der Falte hin tritt zunehmend die zweite Zellform auf (Abb. 1a). Im Gegensatz zum lichtmikroskopischen Bild, wo sich die Granulaanhäufungen mit Methylenblau stark anfärben, erscheinen die granulahaltigen Zellen im Elektronenmikroskop relativ monochrom.

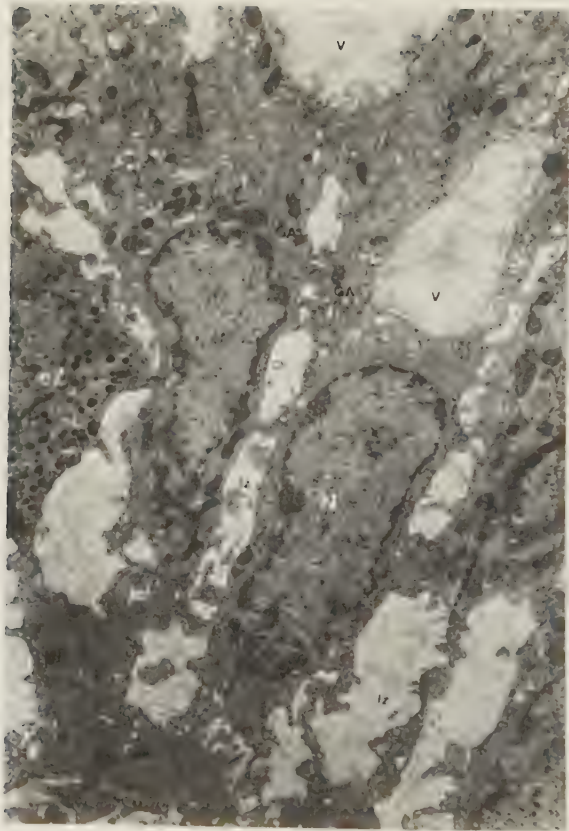


Abb. 5a: Basaler Bereich von Epithelzellen. Golgi-Apparate (GA) zwischen Riesenvakuole (V) und Zellkern (N). Weitgestellte Interstitien (Iz). Links enterochromaffine Zelle (eZ).

Arch.-Nr. 1168/71; EM-Vergr. 11000 x; Abb. 22000 x

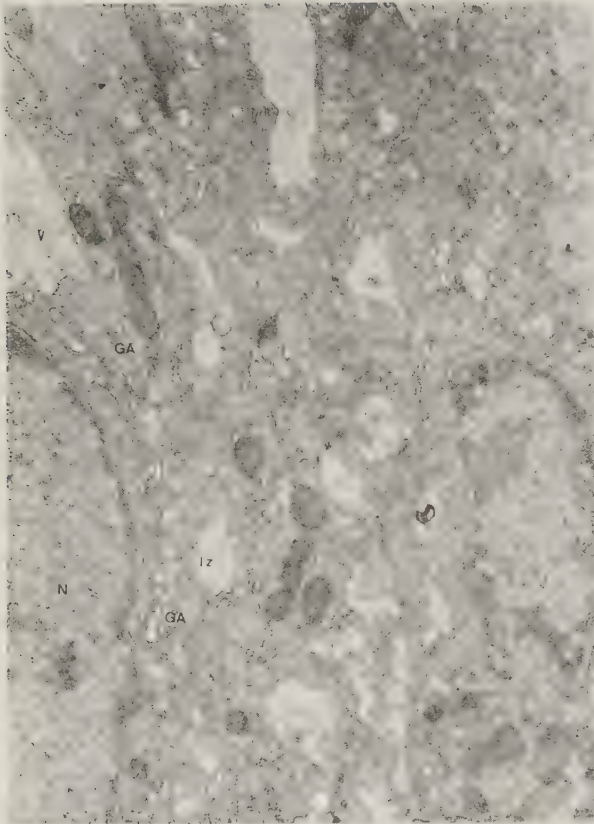


Abb. 5b: Querschnitt durch die Golgi-Zone. Enge Lagebeziehung von Golgi-Apparat (GA) zu Kern (N) bzw. Riesenvakuole (V) und Interstitium (Iz).

Arch.-Nr. 1141/71; EM-Vergr. 7000 x; Abb. 14000 x

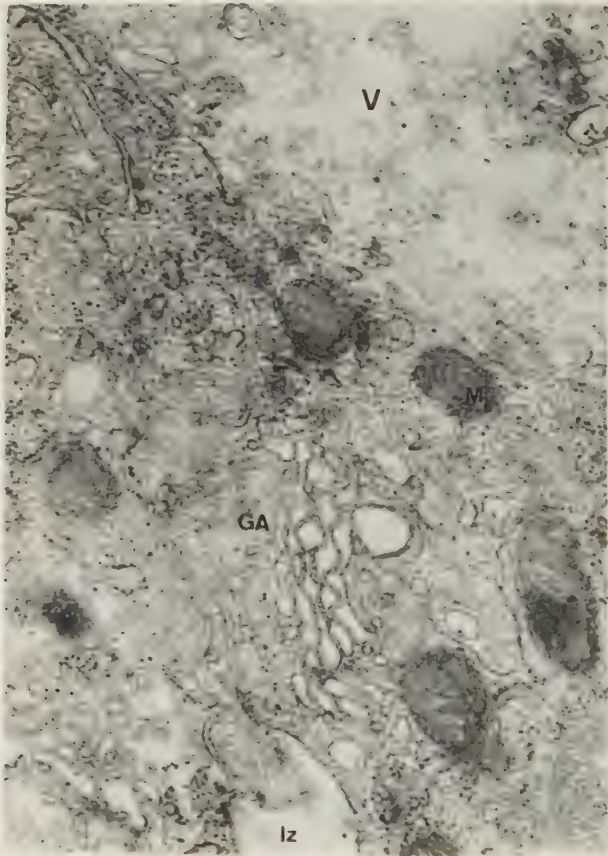


Abb. 6: Golgi-Apparat (GA) zwischen Riesenvakuole (V) und Interstitium (Iz). Mitochondrien mit dunkler Matrix.
Arch.-Nr. 1140/71; EM-Vergr. 15000 x; Abb. 42500 x

Wie schon erwähnt, sind die Granula von gleicher Elektronendichte wie die Ribosomen, aber grösser (ca. $17 - 20/\mu$). Sie liegen massiert supranukleär im oberen Zelldrittel (Abb. 8a), können aber auch angehäuft unterhalb und neben dem Kern und im gesamten Cytoplasma verstreut auftreten (Abb. 14). Teilweise sind supranukleäre Granula von Membranen umgeben (Abb. 8b). Diese Vakuolen umschließen dann zuweilen auch elektronendichte, konzentrisch geschichtete Myelinlamellenpakete (Abb. 9b).

Verglichen mit denen der vakuolisierten Zelle erscheinen die Mikrovilli kürzer, plumper und zuweilen unregelmässiger angeordnet (Abb. 7a, 8a). Sie enthalten ein kräftiges Filamentenbündel mit Fortsätzen ins Cytoplasma (Abb. 8a).

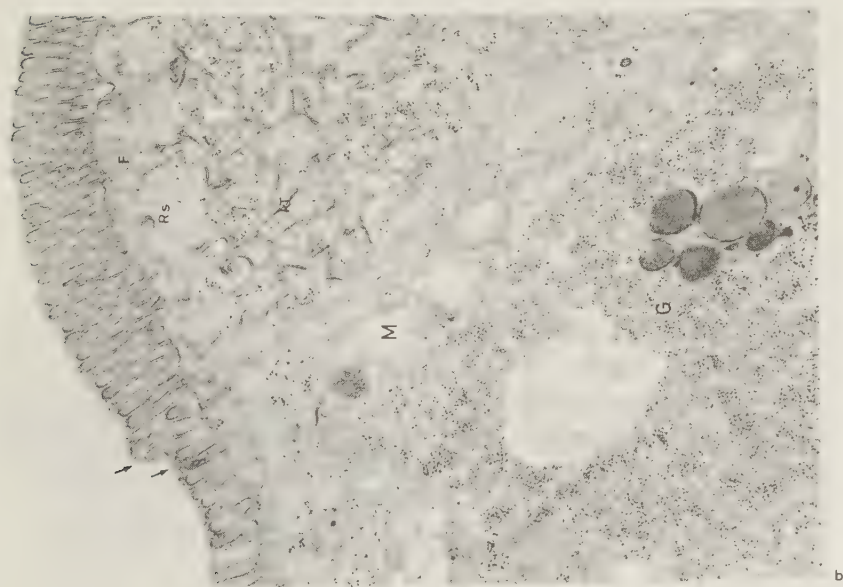
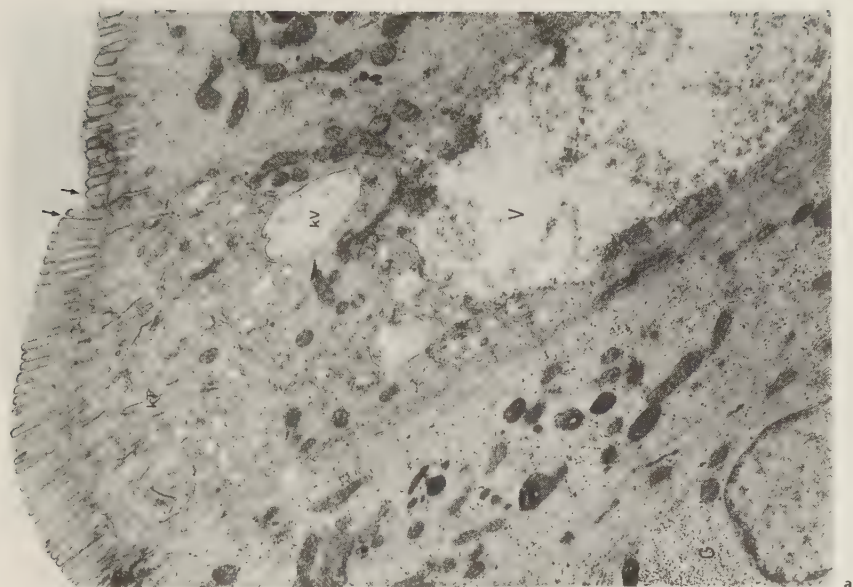
Auch hier erkennt man einen organellenfreien Randsaum. Terminal web und Endocytosekomplex fehlen jedoch (Abb. 8a). Es treten aber vereinzelte kollabierende Tubuli und pinozytotische Einsenkungen der Oberflächenmembran auf (Abb. 7b).

Die Lage der Golgi-Apparate entspricht der der vakuolisierten Zelle in einer Ebene um den oberen Kernpol (Abb. 8b).

Die Mitochondrien der granulahaltigen Zelle sind von $0,6 - 0,7/\mu$ Durchmesser, ebenfalls von dunkler Matrix und liegen verdichtet um die supranukleären Granulakonglomerate (Abb. 8), was in Querschnitten besonders deutlich zu sehen ist. In einigen Zellen finden sich

Abb. 7a+b: Apikaler Zellanteil von vakuolisierter und granulahaltiger Zelle. Deutlicher Längenunterschied der Mikrovilli ($\leftrightarrow$). Organellenfreier Randsaum (Rs) mit durchziehenden mikrovillären Filamentenbündeln (F). Endozytosekomplex mit kollabierten Tubuli (kT) und kleinen Vakuolen (kV) mit fingerförmigen Ausstülpungen ($\triangleright$); Riesenvakuole (V). Granulahaltige Zelle mit Glykogenplaques (G), aufgetriebene Mitochondrien mit aufgehellter Matrix (M).

Arch.-Nr. 1647/71 u. 1024/71; EM-Vergr. 7000 x und 6400 x; Abb. 14000 x und 13200 x



auch die hellgrauen, unregelmässigen, mit hellem Material gefüllten Mitochondrien (Abb. 7b), die in diesen Zellen aber nicht so stark vergrössert sind.

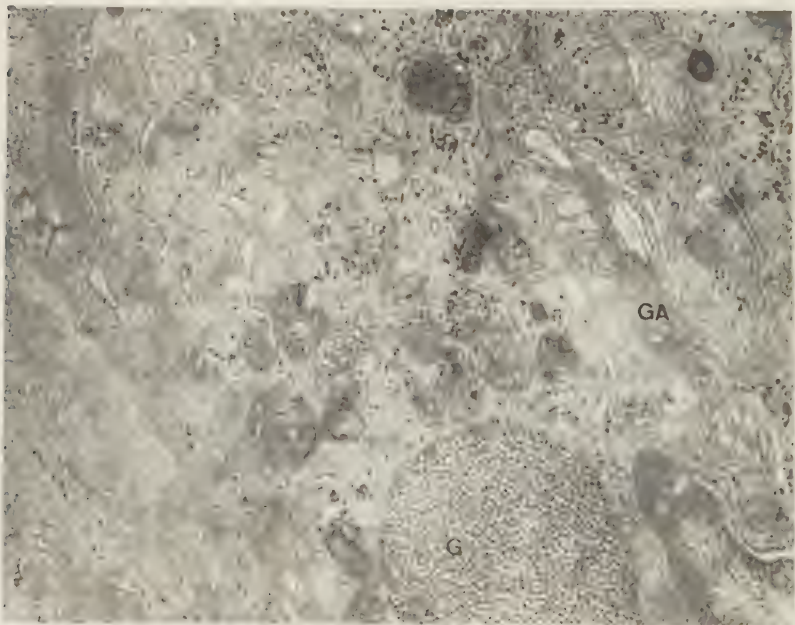
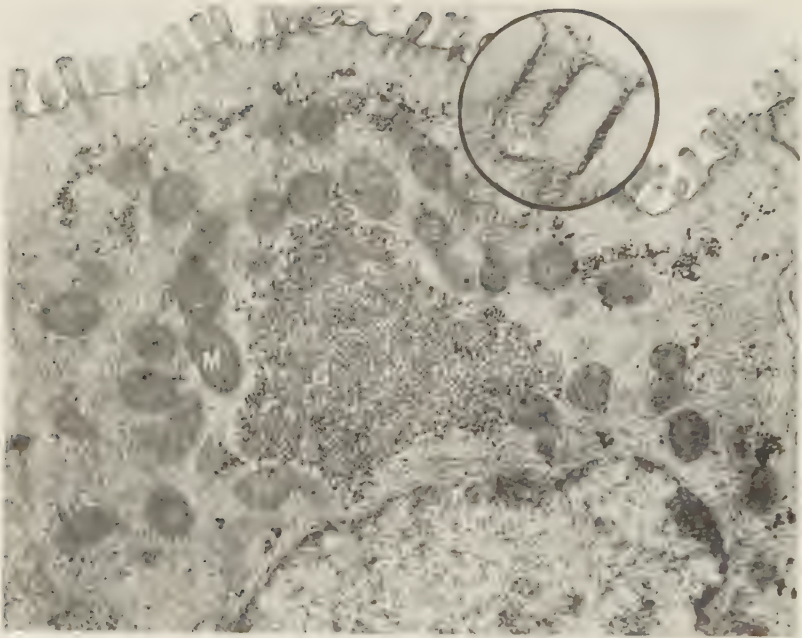
In beiden beschriebenen Zellformen des Colonepithels treten Lysosomen auf. In den vakuolisierten Zellen sind es grosse, vom Erscheinungsbild der supranukleären Vakuole nur wenig abweichende und zahlreiche kleine, membranumhüllte Vesikel, Membranreste und Verdichtungen verschiedener Art enthaltende Körper (Abb. 9a). Zwischen den bereits genannten, nur Granula enthaltenden Lysosomen (Abb. 8b) und sehr elektronendichten, homogenen, tropfenartigen Gebilden (Abb. 14) liegen in den granulahaltigen Zellen alle vom vorhandenen Material her denkbaren Mischungen vor (Abb. 9b, 7b 8b). Meistens kommen sie oberhalb des Kernes vor.

c) Interstitium und Kapillare:

Der Zusammenhalt der Zellen wird durch verschiedene Strukturen, die sich am oberen Drittel der seitlichen Zellmembranen befinden, gewährleistet. Direkt unterhalb des Mikrovillisaumes liegt die Zona occludens, in der die äusseren Blätter der benachbarten Membranen miteinander verschmolzen sind. Ihr folgt die mit minimalem Zellspalt gekennzeichnete Zona

Abb. 8a + b: Apikaler Zellabschnitt einer granulohaltigen (G) Zelle. Kurze, plumpe Mikrovilli (Inset). Mitochondrien (M) mit dunkler Matrix und Granula. Gut ausgebildeter Golgi-Apparat (GA), Lysosomen (L).

Arch.-Nr. 797/71 und 1332/71; EM-Vergr. 9000 x und 19000 x; Abb. 18000x und 57000 x



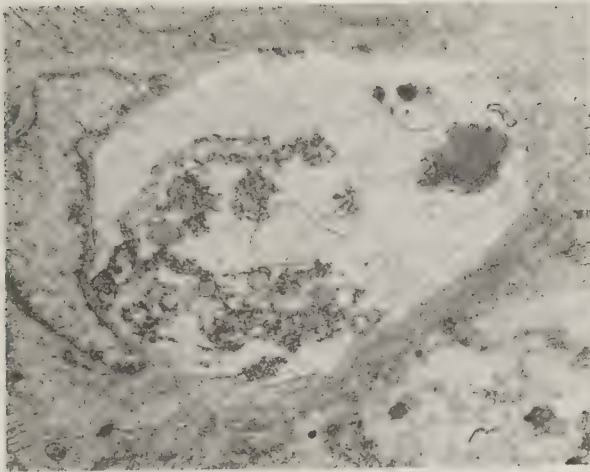


Abb. 9a + b: Lysosomen mit Glykogengranula (G), Myelin- (M) und anderen Membranen.

Arch.-Nr. 1507/71 und 1419/71; EM-Vergr. 6000 x und 9000 x; Abb. 15000 x und 22500 x

adhaerens. Anschliessend werden die Zellmembranen über die restliche Strecke von bandförmig verlaufenden Desmosomen miteinander verbunden (Abb. 7, 9a).

Etwa von der Golgi-Zone an kann das Interstitium weit oder eng gestellt sein (Abb. 2, 5). Im verbreiterten Interstitium befindet sich Material von ähnlicher morphologischer Beschaffenheit wie in der grossen Vakuole, membranumhüllte Vesikel und Membranreste (Abb. 5), sowie gelegentlich Leukozyten (Abb. 14, 19).

Sternförmig laufen die Interstitien auf die zentral gelegene Kapillare und das sie umgebende Zwischenzellsystem zu (Abb. 2, 5a, 5 b). Das Kapillarlumen steht mit diesem System über Endothelspalten (Abb. 10, 12) in Verbindung. Die Endothelzellen werden durch Desmosomen aneinander verankert und haben membranverschlossene Poren (Fenestrae) (Abb. 10, 21). Zahlreiche Pinocytosevesikel durchqueren sie. Im Lumen findet sich gleichartiges Material wie im Interstitium, Membranreste und Membranumgebene, oft mehrkammrige Vakuolen (Abb. 2, 10, 12). Auffallend häufig sind diese Vakuolen neben den Endothelspalten, auch wo diese durch Desmosomen fest aneinander verankert sind, gelagert (Abb. 2, 10). So entsteht der Eindruck, dass Material durch den Endothelspalt direkt ins Kapillarlumen eindringt. Mit Anfertigung von Serienschnitten konnte diese Auffassung bestätigt werden (Abb. 12, 13a-c).

Den Kapillaren benachbart sind Nervenendigungen zu erkennen (Abb. 11, 12, 13). Lymphgefäße wurden nicht gefunden.

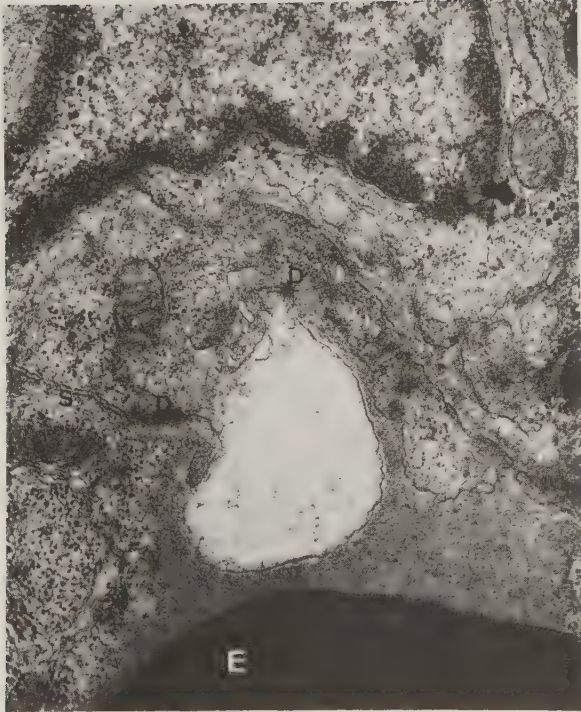


Abb. 10: Kapillare mit aufgenommener Vakuole neben den Endothelzellspalten (S), Desmosomen (D), Erythrozyt (E). Vgl. Abb. 2.

Arch.-Nr. 694/71; EM-Vergr. 20000 x; Abb. 40000 x

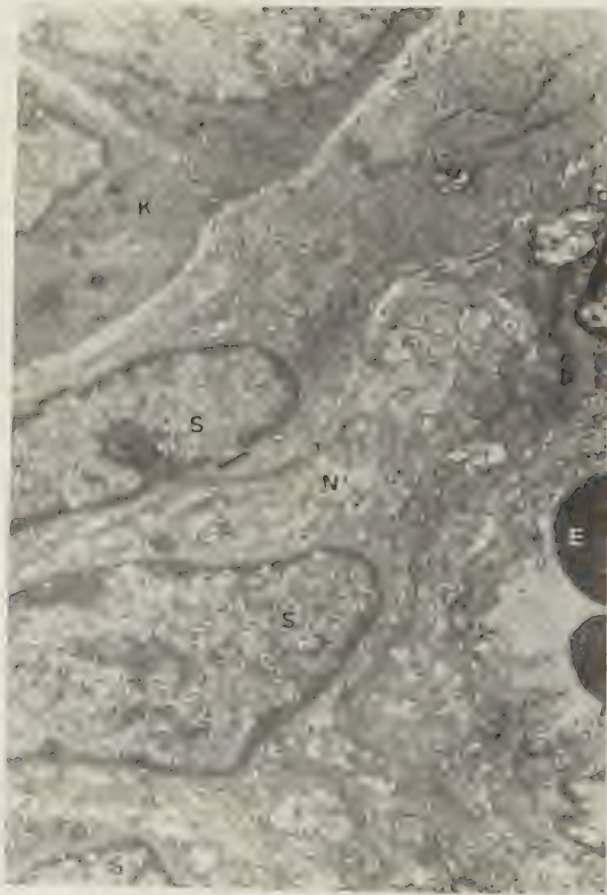


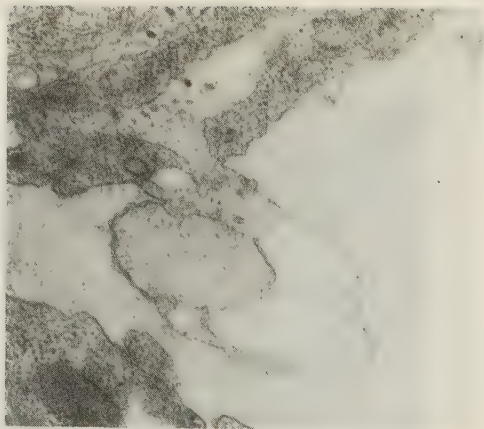
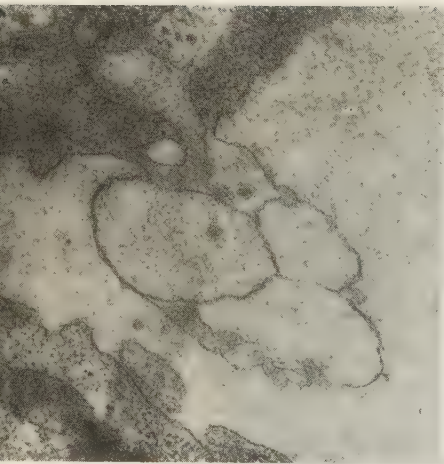
Abb. 17: Stroma der Kolonfalte. Kryptenzellen (K). Nerv (N) mit Schwann'schen Zellen (S) und Kapillare mit Erythrozyten (E).

Arch.-Nr. 1782/71;
EM-Vergr. 5000 x; Abb. 10000 x

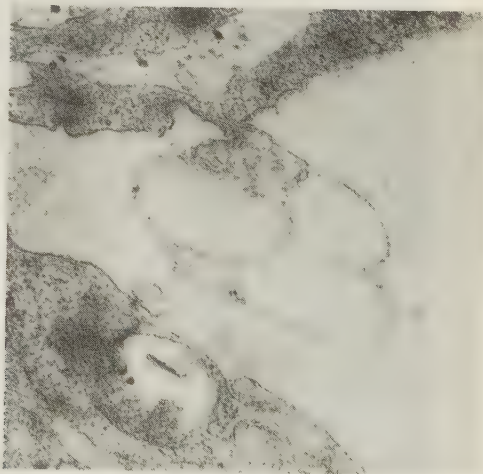


Abb. 12: Kapillare während der Stoffaufnahme (→). Detail
s. Abb. 13a-c. Nerv (N), angeschnittener Erythro-
zyt (E).

Arch.-Nr. 1661/71; EM-Vergr. 3000 x; Abb. 8100 x



b



c

Abb. 13: Direkte Stoffaufnahme in die Kapillare (Ausschnitt aus Abb. 12). Serienschnitt.

Arch.-Nr. 1793/71, 1781/71, 1775/71; EM-Vergr. 20000 x; Abb. 40000 x

d) Weitere Zellen:

Becherzellen: Bereits im lichtmikroskopischen Bild sind immer wieder die intensiv methylenblaufärbten kugeligen Schleimansammlungen der Becherzellen dicht am Lumen erkennbar (Abb. 1 a).

Das elektronenmikroskopische Bild zeigt einen weit zur Basis verdrängten Kern, darüber die Schleim produzierenden Golgi-Apparate (Abb. 14, 16). Die Schleimballen sammeln sich in einem dichten Klumpen unterhalb der langen, unregelmässigen Mikrovilli. Rauhes endoplasmatisches Retikulum durchzieht in dicht gelagerten Schläuchen das dunkle Cytoplasma (Abb. 14, 16).

Leukozyten:Über das perikapilläre Zwischenzellsystem und die Epithelinterstitien können Leukozyten bis weit gegen das Lumen hin gelangen (Abb. 14, 15, 19).

Enterochromaffine Zellen: Ausser diesen schon erwähnten Zellsorten findet man vereinzelt Paneth'sche und enterochromaffine Zellen (Abb. 5a). Letztere fallen durch zahlreiche membranumhüllte Vesikel mit homogenem Inhalt verschiedener Elektronendichte, z.T. mit hellem Hof versehen, auf. Das Cytoplasma ist von gleicher Dichte wie das der Hauptzellen. Im ganzen wirkt die Zelle eher monochrom. Die Mitochondrien sind zum Teil unregelmässig aufgetrieben und enthalten dann helles Material.

Kryptenepithel: Häufiger als im Faltenepithel kommen die enterochromaffinen Zellen in den Krypten vor. Auch Becherzellen treten hier noch zahlreicher auf (Abb. 16). Die Hauptzellen erscheinen eintönig dicht, von hellgrauem Cytoplasma, mit Mitochondrien und dichtem Ribosomenteppeich.

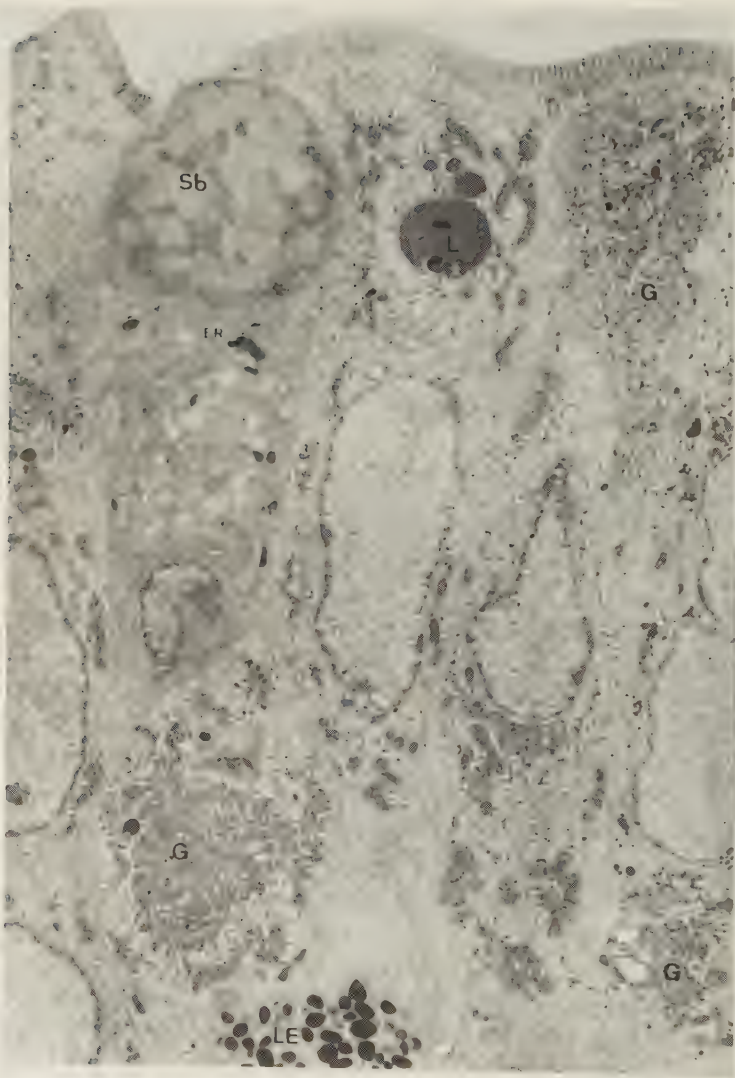


Abb. 14: Schleimhautepithel vom 10. Tag mit Becherzelle und granulierten Zellen. Becherzellen mit apikaler Schleimansammlung (Sb) und aufsteigenden Schleimtropfen, ausgeprägtes raues endoplasmatisches Retikulum (ER). Granulaanhäufungen (G), Lysosomen (L). Leukozyt (Le) im Interstitium.

Arch.-Nr. 1687/71; EM-Vergr. 3000 x; Abb. 7500 x

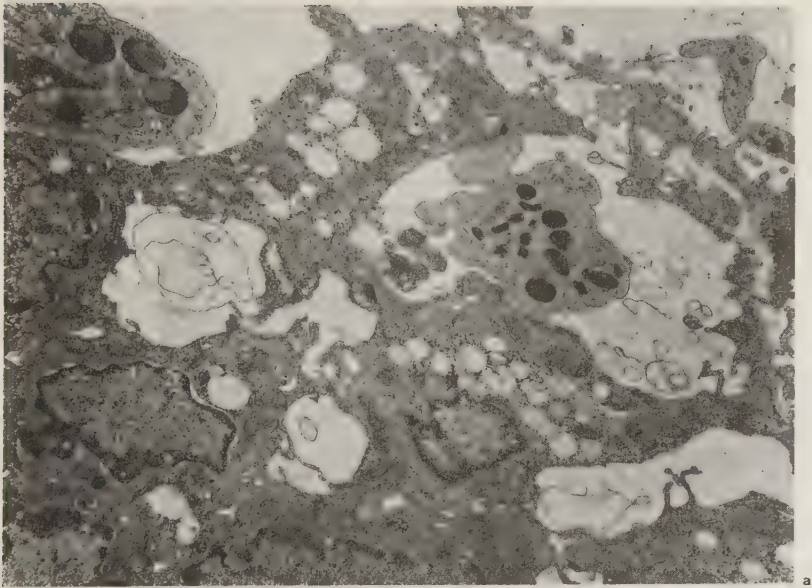


Abb. 15: Leukozyt im Interstitium (a) und in der supranukleären Vakuole (b).

Arch.-Nr. 1309/71 und 34/72; EM-Vergr. 5200 x und 8000 x; Abb. 10400 x und 22400 x



Abb. 16: Schleimhautepithel der Krypte vom 10. Tag. Becherzelle (BZ) mit apikaler Schleimansammlung (Sb) und vom Golgi-Apparat aufsteigende Schleimtröpfchen (►). Undifferenzierte Kryptenzellen (UZ) von monochromem Aspekt, Golgi-Apparat (GA). Kryptenlumen (L).

Arch.-Nr. 1288/71; EM-Vergr. 5800 x; Abb. 13340 x

Häufiger enthalten die Mitochondrien grosse, dunkle Granula von 56 m^{μ} Durchmesser. Während die Basis des Faltenepithels vielfach ausgestülpt und gefältelt in das umgebende Interstitium ragt, werden die Kryptenzellen gegen das Stroma glatt begrenzt (Abb. 11). Gegen das Lumen sind die Zellen von einem unregelmässigen Mikrovillisaum besetzt.

e) Desquamierende Zellen:

An der Spitze der Falte findet die Zellmauserung statt. Die überalterte Zelle, die am sehr dunklen Cytoplasma erkennbar ist, löst sich aus dem Zellverband und wird gegen das Lumen vorgeschoben (Abb. 17). Der Bürstensaum verschwindet. Nur vereinzelt finden sich stummelförmige Mikrovilli.

Organellen wie der Kern, die grosse Vakuole, Mitochondrien, Tubuli bleiben in der abgestossenen Zelle. Die Mitochondrien erscheinen jedoch verquollen oder pyknotisch, der Kern klein, dunkel und basal zusammengeschoben. Im basalen, zipfelförmig ausgezogenen Zellanteil finden sich Mitochondrien von nahezu normaler Struktur. Zahlreiche Vakuolen treten im Cytoplasma auf und lassen es schaumig wirken. Vereinzelt kommen jedoch auch in den Krypten desquamierende Zellen vor.

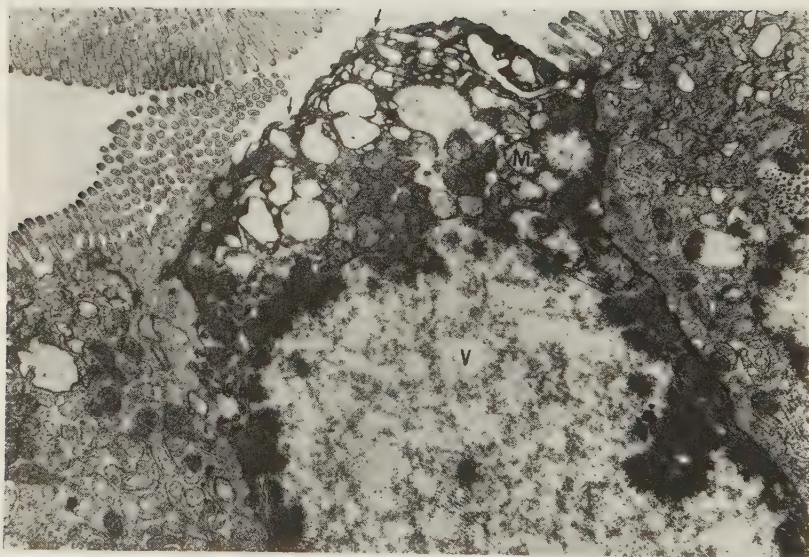


Abb. 17: Desquamierende Zelle (10. Tag) mit stummelförmigen Mikrovilli (→), pyknotischen Mitochondrien (M) und Riesenvakuole (V).

Arch.-Nr. 790/71; EM-Vergr. 6000 x; Abb. 12000 x

II. Morphologie vom 15. Tag an:

=====

1. Übergangsperiode vom 15.-19. Tag:

Vom 15. Tag an beginnt eine Phase in der Entwicklung des Colon ascendens, die man als Übergangsperiode bezeichnen könnte und die bis zum 19. Tag dauert.

a) Lichtmikroskopisches Bild: Lichtmikroskopisch präsentiert sich das Epithel bereits eintönig (Abb. 18a, 18b). Vakuolisierte Zellen, die für den 10. Tag kennzeichnend sind, sind bis auf wenige verschwunden. Die übrigen Zellen erscheinen monochrom mit in der Zellmitte gelegenen Kern. Daneben finden sich häufiger Becherzellen.

b) Elektronenmikroskopisches Bild: Neben vereinzelten Zellen mit Riesenvakuole lassen sich noch zwei Zellformen voneinander unterscheiden (Abb. 20a, 20b). Die erste ähnelt den bisher vorhandenen granulahaltigen Zellen mit kleineren Granulaanhäufungen, dunklem Cytoplasma und Mitochondrien mit dunkler Matrix (Abb. 20b).

Dem zweiten Typ fehlen die Granula. Im helleren Cytoplasma liegen reichlich Ribosomen, endoplasmatisches Retikulum und transparente Mitochondrien (Abb. 20a). Weder Endocytosekomplex noch terminal web sind erkennbar.

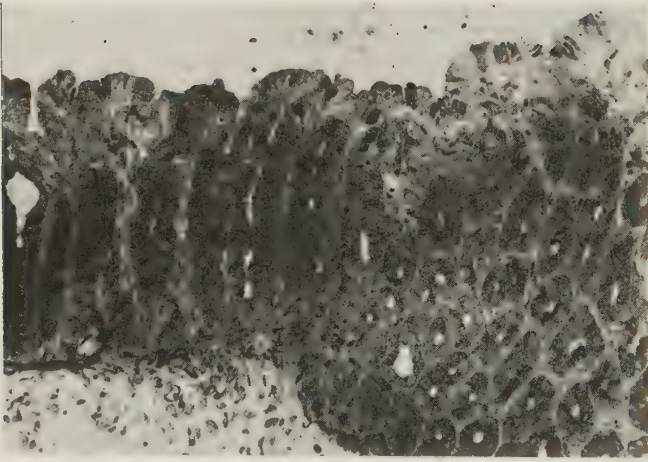


Abb. 18: Semidünnschnitt der Schleimhaut zu Beginn des Colon ascendens einer 19 Tage alten Ratte.

Vergr.: 90 x

Am 19. Tag wird das Oberflächenepithel vorwiegend von einer Zellform gebildet. Auffallend ist eine Verlängerung (Abb. 19) der Zellen (Abb. 20). Granula fehlen fast ganz. Die Mikrovilli sind lang und regelmässig. Im organellenfreien Randsaum findet sich andeutungsweise ein terminal web.

Andere Zellarten, wie enterochromaffine Zellen oder im Interstitium heraufgewanderte Leukozyten, finden sich neben den reichlicher vorhandenen Becherzellen auch hier (Abb. 18, 19).

Das Interstitium weist keine so starken Erweiterungen auf. Sie beschränken sich zumeist auf den basalen Teil der Zelle, reichen jedoch gelegentlich bis fast zum Lumen (Abb. 19, 20c). Im Gegensatz zum zehnten Tag schwimmen helle, membranumschlossene Vakuolen in interstitieller Flüssigkeit von gleicher Elektrodichte wie das Cytoplasma (Abb. 19, 20c, 21). Diese Vakuolen tauchen auch in den Kapillaren auf (Abb. 21).

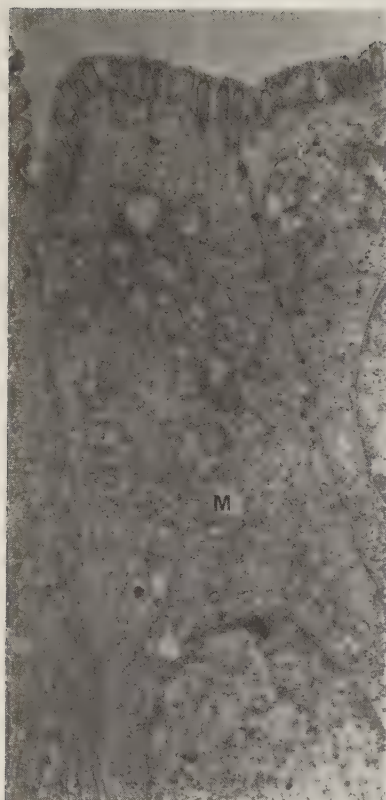
2. Zellen des reifen Colons:

Die am 19. Tag sich abzeichnende Zellform kommt in den folgenden Tagen zur endgültigen Ausbildung und prägt das gesamte Colonepithel des adulten Tieres. Zur Demonstration wurden der 25. und 33. postnatale Tag ausgewählt.

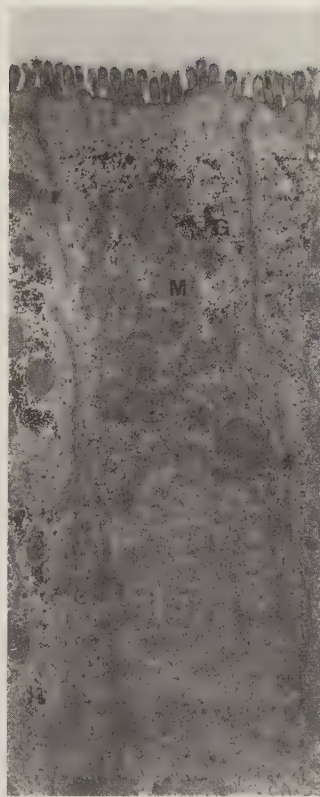


Abb. 19: Epithelzellen vom 19. Tag. Interstitium nur wenig erweitert (Iz). Kapillare mit Erythrozyt (E). Leukozyt (L) im Interstitium.

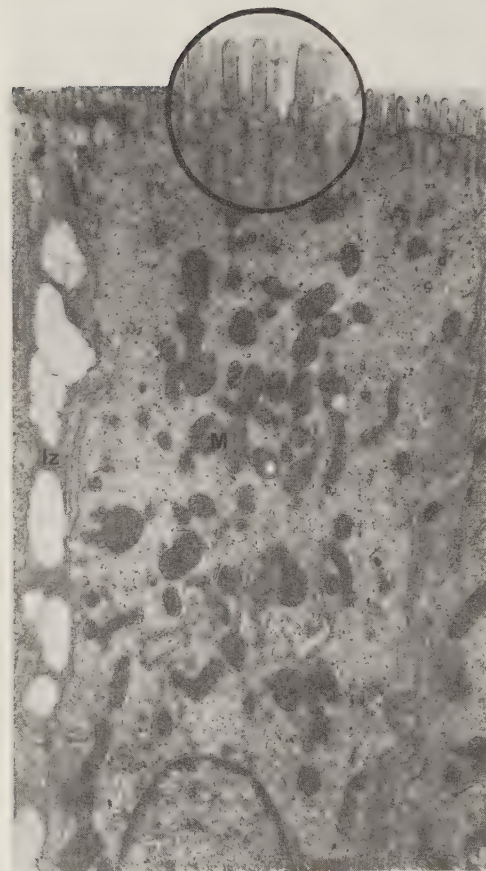
Arch.-Nr. 1748 und 1749/71; EM-Vergr. 2800 x;
Abb. 5600 x



a



b



c

Abb. 20: Zellformen im sich wandelnden Colonepithel.

a, b: 15. Tag

c: 19. Tag

Mitochondrien (M), Glykogengranula (G), Interstitium (Iz).

Arch.-Nr. 1941/71, 33/72, 1767/71; EM-Vergr. 8000 x;

Abb. 16000 x

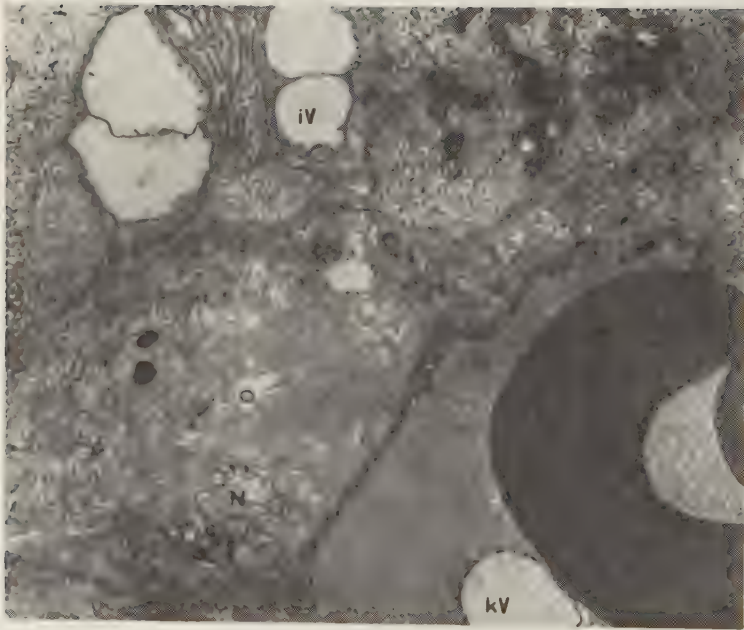


Abb. 21: Basaler Zellbereich mit Kapillare am 15. Tag. Interstitium mit hellen Vakuolen (iV). Kapillarlumen mit Erythrozyt (E) und Vakuole (kV). Nerv (N) im perikapillären Interstitium.

Arch.-Nr. 1928/71; EM-Vergr. 7000 x; Abb. 16100 x

Äusserst langgestreckte Stäbchenzellen bilden zusammen mit den Becherzellen das Epithel (Abb. 22). Sie gleichen denen des distalen Colons.

Nahm der Zellkern bisher eine Hälfte oder ein Drittel der Zelle ein, so macht er jetzt nur etwa ein Viertel der Gesamtzelllänge aus.

Lange schmale Mikrovilli schicken ihre Filamente durch ein nunmehr deutliches terminal web ins apicale Cytoplasma (Abb. 22). Fixiert man das Gewebe nur mit Osmiumsäure, wird das terminale Netz besser erkennbar.

Zahlreiche kleine Vesikel durchsetzen das Cytoplasma bis zur Golgi-Zone. Unterhalb dieser Zone finden sich um den Kern grössere Vesikel (Abb. 27).

Mitochondrien von gleicher Elektronendichte wie das Cytoplasma und regelmässiger Form werden von rauhem endoplasmatischem Reticulum und Anhäufungen von Ribosomen umgeben. Doch kommen auch solche mit heller Matrix vor.

Ausgesprochen selten sind kleine, membranhaltige Lysosomen zu finden.

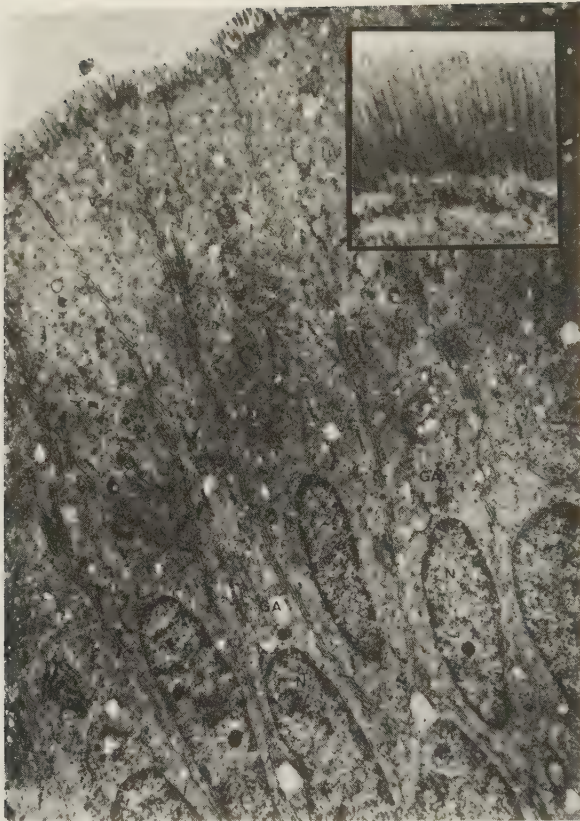


Abb. 22: Schleimhautepithel des proximalen Colons einer 33 Tage alten Ratte mit monochromen Stäbchenzellen. Terminal web (tw, Inset). Kleine Vesikel (V) apical besonders häufig. Golgi-Apparat (GA) am oberen Kernpol (N).

Arch.-Nr. 965/71; EM-Vergr. 4000 x; Abb. 8000 x

DISKUSSION

Die Untersuchung des Colon- und Coecumepithels neugeborener Ratten ergab einige Besonderheiten der Morphologie gegenüber dem Schleimhautepithel älterer Tiere.

Bis etwa zum 14. Tag sind Zellformen, die den Ileum-epithelzellen der Neugeborenenperiode entsprechen, nachweisbar. Durch Pinocytose gelangen beim neugeborenen Tier vor allem Proteine in die Zelle (20, 35, 33, 28, 2, 25, 37). Das Tubulussystem, das den apicalen Teil des Cytoplasmas durchzieht (Abb. 4, 7a, 7b), scheint nicht im Zusammenhang mit den Pinocytosevesikeln zu stehen. Membranuntersuchungen haben gezeigt, dass die Dicke von Oberflächen- und Pinocytosenmembranen (95 Å) übereinstimmen, die des Tubulussystems (70 Å) jedoch dünner sind (34, 25, 28, 20, 3, 38). Zwischen den Mikrovilli gewinnt das tubuläre System Anschluss an das Darmlumen (Abb. 4) (20). Dieser Befund sowie vakuolenartige Erweiterungen in seinem Verlauf und fingerförmige Aussackungen der kleinen und grossen Vakuolen machen es wahrscheinlich, dass es sich um ein in Grenzen der biologischen Variabilität feststehendes Kanälchensystem handelt (Abb. 23).

Der Entwicklung dieses Endocytosekomplexes laufen Proteinaufnahme und Konzentration hydrolytischer Enzyme parallel (35, 33, 28, 27). So birgt jede dieser Zellen ein abgeschlossenes System der Proteinaufnahme und -spaltung in sich. Die Phagocytosefähigkeit der Zellen wird durch Abb. 15b dokumentiert: die supranukleäre Riesenvakuole enthält einen Leukocyten. Die grosse Vakuole dient als Reservoir: die Proteine (33, 27)



Abb. 24: Blockdiagramm eines Ausschnittes vom Endocytosekomplex.

werden hier eingelagert (28, 31). Doch bleibt ihre Funktion nicht darauf beschränkt. Das dichtere Material (Abb. 1 - 3) kann in den kleineren und mittelgrossen Vesikeln nicht nachgewiesen werden, sondern entsteht erst durch Kondensation in der grossen Vakuole (20). Andere Untersuchungen (31, 27, 33) wiesen Hydrolasenaktivitäten in der Vakuole nach. Somit finden hier bereits Modifikationen der eingelagerten Proteine statt. Die Riesenvakuole ist danach als ein Heterolysosom aufzufassen (4, 31, 33).

Enge Lagebeziehungen und lebhaftes Vesikelbildung zwischen Golgi-Apparat und grosser Vakuole einerseits und Interstitium andererseits (Abb. 6a, 6b) zeigen eine funktionelle Verbindung dieser Strukturen an. In den Untersuchungen über Aufnahme und Transport von Proteinen werden dem Golgi-Apparat Funktionen der Enzymproduktion (31, 33), Materialmodifikation (2, 33), Speicherung und Sekretion (2) zugeschrieben.

Eine weitere Zellform der Mucosa neugeborener Tiere wäre als granulohaltige Zellen zu kennzeichnen. Anhand eines Vergleichs der ultrastrukturellen Charakteristika lassen sich die Granula als Glykogen identifizieren. Als seine Funktion wird Energiespeicherung für den Stoffwechselbedarf des sich entwickelnden Organismus, für Glykoproteinsynthese oder andere metabolische Prozesse während der Fötalzeit diskutiert (30). Die Glykogenmobilisation geht einher mit der Bildung von Autophagosomen: Membranen umschliessen Cytoplasma mit Glykogenpartikeln (29; Abb. 8b). Das erklärt das zahlreiche Vorkommen von Lysosomen in den granulohaltigen Zellen sowie deren Aspekt (Abb. 9a, 9b).



Abb. 23: Schematische Darstellung der Epithelzellen einer
10 Tage alten Ratte.
a. Zelle mit Endozytosekomplex und Riesenvakuole
b. Granulohaltige Zelle

Zellen mit Endocytosekomplex und Riesenvakuole sowie fehlendes terminal web in allen Zellen sind kennzeichnend für das unreife Caecum- und Colon-ascendens-Epithel bis zum 14. Tag.

Der Weg der Stoffaufnahme geht über den Endocytosekomplex und pinocytotische Vesikel in die grosse Vakuole. Ein Teil der Vesikel passiert unverändert den paranukleären Zellabschnitt und gelangt ins basale Cytoplasma (33). Die Abgabe erfolgt in Kernhöhe durch Exocytose (26, 11, 3).

Von dieser Stelle an ist das Interstitium dem Funktionszustand entsprechend weit oder eng gestellt (34, 25; Abb. 2, 5, 6). Bereits 15 - 30 Minuten nach ihrer Injektion ins Darmlumen konnten KRAEHENBUHL und CAMPICHE (33) spezifische Proteine im Blut der V. portae des Versuchstieres nachweisen. Sie vermuteten daher einen direkten Transport in die zentral im Faltenkern gelegene Kapillare. An Serienschnitten (Abb. 12, 13a-c) konnte ein solcher Aufnahmevorgang aus dem perikapillären Zwischenzellsystem gezeigt werden. In unmittelbarer Nachbarschaft der intrakapillären Vakuolen sind Desmosomen erkennbar (Abb. 10). Die Proteine werden also auch durch die Endothelspalten und nicht bzw. nicht nur durch die Fenestrae (3, 33) aufgenommen. Es handelt sich um eine Art der Stoffwechselaufnahme vom Interstitium ins Kapillarlumen, wie sie bisher nur bei Lymphgefäßen im Dünndarm beschrieben wurde (8).

Zellersatz.

Das Kryptenepithel ist im Laufe der Entwicklung bemerkenswert wenigen Änderungen unterworfen (36).

Der Ersatz der an den Faltenspitzen desquamierenden Zellen erfolgt von einer Zone mit gesteigerter Teilungsrate (25) aus, deren Zellen Mitochondrien mit Granula enthalten (7, 25).

Die undifferenzierten Zellen werden von den nachgebildeten gegen die Falte hin vorgeschoben, wobei sie sich differenzieren (25, 28, 10, 19, 2). Erst mit dem Erreichen der Faltenspitze kann die Entwicklung als abgeschlossen betrachtet werden: hier sind die Endocytosekomplexe voll ausgebildet (20; Abb. 2).

In einer Übergangsperiode um den 15.-18. Tag, die neben vereinzelt Vakuolenzellen noch zwei unterscheidbare, jedoch schon veränderte Zellformen aufweist, reift das Colon-ascendens-Epithel zu seinem endgültigen Erscheinungsbild heran (Abb. 19, 22).

Tubulussystem, grosse Vakuole und Pinocytosevesikel verschwinden. Gleichzeitig werden keine intakten Proteine mehr aufgenommen (20, 35, 2, 33, 25, 38). Entsprechend verändert sich das Hydrolasenverteilungsmuster (35, 36, 27). Ein terminal web (19, 25, 2, 10) wird voll ausgebildet (Abb. 22). Es handelt sich dabei nicht um einzelne Filamente, sondern um ein irregulär perforiertes, aus feinen Fibrillen zusammengesetztes Blatt (15, 3). Verbindungen zu den Filamenten der Microvilli bestehen nicht (15). Dem terminal web wird eine Stütz- und Stabilisierungsfunktion der Zelloberfläche zugeschrieben (19, 25, 15, 2).

Die undifferenzierten Kryptenzellen sind in allen Altersstufen bemerkenswert ähnlich (36). Welche Faktoren einmal die Differenzierung zu vakuolisierenden und granulahaltigen Zellen, zum anderen aber zu resorptiven Stäbchenzellen bestimmen, ist ungeklärt.

Ein Schnitt durch das distale Colonepithel des 10. Tages zeigt die gleichen resorptiven Stäbchenzellen wie das proximale Colon vom 19. postnatalen Tag (Abb. 27). WILLIAMS und BECK (35) sprechen vom Ersatz durch "reife oder erwachsene Zellen". Die Reifung der Schleimhaut würde somit von distal nach proximal ablaufen. Als Parameter sind Verschwinden des Endocytose-komplexes und glykogenbeladener Zellen und Ausbildung eines terminal web anzusehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 38 Ratten im Alter von 4 - 33 Tagen wurden die morphologischen Verhältnisse am Caecum und Colon ascendens untersucht.

1. Bis etwa zum 14. Tag entspricht das Epithel des Colon ascendens am Caecum im morphologischen Bild weitgehend dem des unteren Ileum. Es wird stark geprägt durch einen wohl ausgebildeten Endocytosekomplex und die als Reservoir dienende grosse supranukleäre Vakuole.

Daneben finden sich Zellen mit grossen Glykogenansammlungen, die wohl als Energiespeicher zu betrachten sind.

Die vakuolisierten Zellen nehmen zum apicalen Teil der Schleimhautfalten hin zu. An der Basis findet sich vorwiegend der zweite Zelltyp.

2. Der Weg der Stoffaufnahme geht über den Endocytosekomplex und pinocytotische Vesikel in die grosse Vakuole, aber auch unter Umgehung dieser in das seitliche Interstitium, das entsprechend dem Funktionszustand eng oder weit gestellt wird. Von hier gelangt das ursprüngliche bzw. umgearbeitete Material nach Passieren der Basalmembran durch Pinocytose-Vorgänge und direkt durch die Endothelzellzwischenräume ins Kapillarlumen.

3. Über eine Übergangsperiode um den 15. - 18. Tag, die neben vereinzelt vakuolisierten Zellen noch zwei unterscheidbare, jedoch schon veränderte Zellformen aufweist, wird das Epithel seiner späteren Funktion angepasst. Langgestreckte Stäbchenzellen mit relativ kleinem Zellkern, die denen des distalen Colons entsprechen, lassen es monochrom erscheinen. Der Zellkern nimmt jetzt nur etwa $1/4$ der Zelle ein. Ein terminal web wird als Zeichen der Reife erkennbar.

LITERATUR

1. RHODIN, J.A.G.: An Atlas of ultrastructure.
Philadelphia, London 1963.
2. TRIER, J.S. and
C.E. RUBIN: Electron microscopy of the small
intestine: a review.
Gastroenterology 49, 574-603 (1965)
3. PALAY, S.L. and
L.J. KARLIN: An electron microscopic Study of
the intestinal villus.
I. The fasting animal.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 5, 363-
372 (1959a)
- 3a. PALAY, S.L. and
L.J. KARLIN An electron microscopic Study of
the intestinal villus.
II. The pathway of fat absorption.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 5, 373-
384 (1959b)
4. DUVE, C. de: Die Rolle der Lysosomen in der
Zeldpathologie.
Triangel 2, 200-208 (1970)
5. WEILEMANN, L.: Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen verschiedener Typen
des Mamma-Carcinoms des Menschen.
Mainz, Med.Diss. 1971
6. WESLEY, R.K.A. and
T.E. JENSEN: The Origin of crystal-containing
cells in the cecal epithelium of
mice.
J.Ultrastruct.Res. 27, 306-318
(1969)

7. SILVA, D.G.: The fine Structure of multivesicular cells with large microvilli in the epithelium of the mouse colon.
J.Ultrastruct.Res. 16, 693-705 (1966)
8. CASLEY-SMITH, J.R.: How the lymphatic system works.
Lymphology 1, 77-80 (1968)
9. VOGELL, W.: Struktur und funktionelle Biochemie der Mitochondrien.
I. Die Morphologie der Mitochondrien. In:
Wiss. Konferenz d.Ges.Dtsch. Naturforscher und Ärzte in Rottach-Egern 1962.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963
S. 57-68.
10. RUBIN, W.: The epithelial "Membrane" of the small intestine.
Amer.J.Clin.Nutr. 24, 45-64 (1971)
11. SCHIPP, R. und
A. SCHÄFER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Chylusbildung und Funktion der Lymphwege in der Darmwand des Säugers.
Zoolog.Anz. 33, (Suppl.) 407-415 (1969)
12. WESLEY, R.K.A. and
T.E. JENSEN: Investigation on the origin of the crystal containing cell in the caecal epithelium of the mouse.
Annual Emsa meeting 26, 306-318 (1969)
13. ITO, S. and
R.J. WINCHSTER: The fine Structure of the gastric mucosa in the bat.
J.Cell Biol. 16, 541-577 (1963)

14. HELANDER, H.F.: Ultrastructure of fundus glands of the mouse gastric mucosa.
J.Ultrastruct.Res. 4 (Suppl.) (1962)
15. BRUNSER, O. and J.H.LUFT: Fine Structure of the apex of absorptive cells from the rat small intestine.
J.Ultrastruct.Res. 31, 291-311 (1970)
16. HOLLMANN, K.H.: Über den Feinbau des Rektumepithels.
Zellforsch. 68, 502-542 (1965)
17. FORSSMANN, W.G. and L. ORCI: Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin producing cell.
Z.Zellforsch. 101, 419-432 (1969)
18. MOORE, D.H. and H.RUSKA: The fine Structure of capillaries and small arteries.
J.Biophys.Biochem.Cyt. 3, 457-462 (1957)
19. TRIER, J.S.: Studies on small intestine crypt epithelium.
I. The fine structure of the crypt epithelium of the proximal small intestine of fasting humans.
J.Cell Biol. 18, 599-620 (1963)
20. WISSIG, S.L. and D.O. GRANEY: Membrane modifications in the apical endocytotic complex of the ileal epithelial cells.
J.Cell Biol. 39, 564-579 (1968)
21. HOLTER, H.: Physiologie der Pinocytose bei Amöben.
Wiss.Konf. d.Ges.Dtsch. Naturforsch. und Ärzte, Schloss Reinhardsbrunn. 1964,S.119-146.
Berlin-Heidelberg-New York 1965

22. FARQUHAR, M.G. and
G.E. PALADE: Junctional Complexes in various
epithelia.
J. Cell Biol. 17, 375-412 (1963)
23. ODARTCHENKO, N. (u.a.): Cytokinetics of argentaffin cells
in mouse intestinal mucosa.
Virchows Arch.path.Anat. B Zell-
path. 6, 132-136 (1970)
24. PORTER, K.R. und
M.A. BONNEVILLE: Einführung in die Feinstruktur
von Zellen und Geweben.
Heidelberg, New York 1965
25. TONER, P.G.: Cytology of intestinal epithelial
cells.
Internat.Rev.Cytol. 24, 233-343
(1968)
26. SCHÄFER, A. und
R.SCHIPP: Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen zur Pathomorphologie
der Fettresorption bei experimen-
teller Lymphstauung.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 53, 169-176
(1969)
27. HÖHN, P. und
A.SCHÄFER: Vergleichende histochemische Un-
tersuchungen über das Verteilungs-
muster von oxydativen und hydro-
lytischen Enzymen in der Darm-
schleimhaut neugeborener und adul-
ter Ratten.
Verh. Dtsch.Ges.Path. 55, 438-444
(1971)
28. DOBBINS, W.O.: Morphologic and functional Corre-
lates of intestinal brush borders.
Amer.J.Med.Scienc. 258, 150-171
(1969)

29. SCHIAFFINO, S. and
V. HANZLIKOVA:
Autophagic Degradation of glycogen in skeletal muscles of the newborn rat.
J.Cell Biol. 52, 41-51 (1972)
30. LEV, R. and
H. WEISBERG:
Human foetal epithelial Glycogen: a histochemical and electronmicroscopical study.
J. Anat. 105, 337-349 (1969)
31. WILLIAMS, R.M. and
F. BECK:
Demonstration of alkaline phosphatase in the lysosomes of neonate rat ileum.
Histochem. J. 1, 531-538 (1969)
32. HÜBSCHER, G.; R.G.WEST
and D.N. BRINDLEY:
Studies on the fraction of mucosal homogenates of the small intestine.
Biochem. J. 97, 629-642 (1965)
33. KRAEHNBUHL, J.P. and
M.A. CAMPICHE:
Early Stages of the intestinal absorption of specific antibodies in the newborn.
J.Cell Biol. 42, 345-365 (1969)
34. SJÖSTRAND, F.S.:
The Ultrastructure of the plasma membrane of columnar epithelium cells of the mouse intestine.
J. Ultrastruct.Res. 8, 517-541 (1963)
35. WILLIAMS, R.M. and
F. BECK:
A histochemical Study of gut maturation.
J.Anat. 105, 487-501 (1969)

36. MERRILL, T.G., H.SPRINZ
and A.J. TOUSIMIS: Changes of intestinal absorptive cells during maturation: an electron microscopic study of prenatal, postnatal and adult guinea pig ileum.
J. Ultrastruct. Res. 19, 304-326 (1967)
37. FRIEND, D.S. and
M.G. FARQUHAR: Functions of coated vesicles during protein absorption in the rat vas deferens.
J. Cell Biol. 35, 357-376 (1967)
38. CLARK, S.L.: The Ingestion of proteins and colloidal materials by columnar absorptive cells of the small intestine in suckling rats and mice.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 5, 41-50 (1959)
39. LECCE, J.G.: Absorption of macromolecules by neonatal intestine.
Biol. Neonat. 2, 50-61 (1965/66)
40. MOOG, F. and
R.D. GREY: A System regulating alkaline phosphatase activity in the duodenum of the chicken embryo and mouse.
Biol. Neonat. 2, 10-23 (1965/66)
41. KOLDOVSKY, O.(u.a.): The postnatal Development of enzyme activities of the small intestine.
Biol. Neonat. 2, 33-43 (1965/66)

42. KLINGENBERG, M.: Struktur und funktionelle Biochemie der Mitochondrien.
II. Die funktionelle Biochemie der Mitochondrien.
In: Wiss.Konf.Ges.Dtsch.Naturforscher und Ärzte in Rottach-Egern 1962.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
S. 70 - 85
43. SCHÄFER, A.: Elektronenmikroskopische und enzym-histochemische Untersuchungen zur Struktur und Funktion der Darmschleimhaut der Ratte unter orthologischen und experimentell-pathologischen Bedingungen.
Mainz, Med.Hab.-Schr. 1972
44. VENABLE, J.H. and R. COGGESHALL: A simplified Lead citrate stain for use in electron microscopy.
J.Cell Biol. 25, 407-408 (1965)

Herrn Professor Dr. A. Schäfer gilt für die freundliche Überlassung des Themas und umsichtige Betreuung dieser Arbeit mein besonderer Dank.

LEBENS LAUF

27.1.1943 in Berlin geboren
Eltern: Dr. Hans Kurt Paul Bannert,
Dipl.-Volkswirt
Ursula Luise Marie Minna Bannert,
geb. Muth

1949-1953 Besuch der Volksschule in Michelstadt/Odw.

1953-1957 Realgymnasium Michelstadt/Odw.

1957-1962 Alb.-Schweitzer-Schule, Gymnasium für Mädchen in Offenbach/Main

März 1962 Ablegung der Reifeprüfung

1962-1965 Ausbildung zur Dipl.-Bibliothekarin an der Senckenbergischen Bibliothek und der Bibliotheksschule in Frankfurt mit abschließender Prüfung im März 1965

4.4.1965 Tod des Vaters

1965-1968 Tätigkeit als Angestellte im öffentlichen Dienst an der Freien Universität Berlin, dem Klingspor-Museum Offenbach, der Philipps Universität Marburg

1.4.1968 Beginn des Studiums der Medizin an der Philipps-Universität Marburg

März 1969 Vorphysikum

Sept. 1970 Physikum

Okt. 1970 Wechsel an die Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

1971 Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes
Beginn der Doktorarbeit

Dez. 1973 Staatsexamen an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

